



Представительство японской фармацевтической компании «Астеллас» благодарит вас за неизменное внимание к нашим инновационным препаратам и их выбор для эффективного лечения пациентов. Мы продолжаем для вас цикл публикаций «Лечить разумно»

С наилучшими пожеланиями, представительство компании «Астеллас Фарма Юроп Б.В.» в Украине

Ю.И. Фещенко, академик НАМН Украины, д.м.н., профессор.

Л.В. Юдина, к.м.н.

Я.А. Дзюблик, к.м.н.

Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф.Г. Яновского НАМН Украины, г. Киев



Ю.И. Фещенко



Л.В. Юдина



Я.А. Дзюблик

Незащищенные аминопенициллины — препараты выбора для стартовой терапии больных неосложненной внебольничной пневмонией

Внебольничная пневмония (ВБП) является распространенной инфекцией, с ней сталкиваются врачи практически всех специальностей, в первую очередь терапевты. По данным официальной статистики, заболеваемость ВБП в Украине за 2011 г. составила 494,3 случая на 100 тыс. населения (в г. Киеве — 357,9 случая на 100 тыс.), смертность в Украине и в г. Киеве — 10,5 и 11,7 случая на 100 тыс. населения (умерли 0,87 и 1,96% заболевших) соответственно. Однако эти показатели не в полной мере отражают уровень истинной заболеваемости и смертности. Кроме того, в Украине до сих пор отсутствуют статистические показатели по отдельным видам пневмонии, что не дает возможности проводить соответствующий анализ и сравнивать наши данные с международными показателями.

Современные алгоритмы лечения антибактериальной пневмонии изложены в отечественных рекомендациях, которые учитывают опыт европейских государств. Однако до сих пор допускается достаточное количество ошибок в выборе антибиотика (АБ) для лечения этого заболевания. Неправильное назначение антибактериальных препаратов оказывает решающее влияние на исход заболевания, снижает экономическую эффективность лечения и ведет к селекции резистентных штаммов возбудителей.

Адекватно и своевременно начатая антибактериальная терапия является необходимым условием эффективного лечения и, следовательно, благоприятного исхода пневмонии. Участковый терапевт часто бывает первым медицинским работником, к которому обращается больной, поэтому знание современных аспектов антибактериальной терапии необходимо для правильного ее выбора. Принципы лечения ВБП достаточно хорошо изучены и представлены во многих международных и региональных рекомендациях, однако проблема рациональной антибактериальной терапии больных данной патологией не теряет актуальности и в настоящее время.

Целью антибактериальной терапии является не только ликвидация симптомов острого воспаления, но и элиминация (эрадикация) основных возбудителей заболевания, достижение которой предотвращает переход острой стадии заболевания в хроническую, снижая частоту рецидивов. Для обеспечения этого необходим разумный подход к выбору АБ. По мнению профессора G.G. Zhanel (Канада), для достижения эрадикации возбудителя ВБП следует избегать необоснованного назначения антибактериальных препаратов, так как сама по себе антибиотикотерапия является самым мощным фактором развития резистентности. Применение АБ должно ограничиваться лечением исключительно бактериальных инфекций, не следует назначать их при подозрении на вирусную природу заболевания. Кроме того, применение антибактериальных препаратов в сниженных дозах может способствовать персистенции возбудителей и селекции резистентных штаммов микроорганизмов.

К сожалению, АБ — группа препаратов, которая используется наиболее нерационально. По данным Всемирной организации здравоохранения, нерационально используются до 75% антимикробных средств, что способствует повышению частоты побочных и токсических реакций, увеличению сроков лечения, росту бактериальной резистентности. Резистентность — естественный биологический процесс, который происходит даже при правильном назначении лекарственных средств. Однако такие явления, как неточный диагноз, неправильно подобранный препарат, недостаточная дозировка или неправильный способ применения, приводят к ускорению появления устойчивых штаммов. Неадекватная стартовая терапия ВБП часто ведет к неудачам в лечении, что требует назначения повторных курсов антибактериальных препаратов. Это приводит к затяжному течению пневмонии и почти в половине случаев сопровождается осложнением в виде гнойного бронхита, требующего тщательного лечения и дополнительных затрат.

В свете вышесказанного пациентам с ВБП следует использовать рациональную антибактериальную терапию. Это совокупность методов, которые помогут сохранить эффективность данного класса препаратов, уменьшить риск развития антибиотикорезистентности и улучшить исход заболевания.

Антибактериальные препараты составляют основу лечения ВБП и относятся к разряду этиотропной терапии. Успех лечения пневмонии в значительной степени зависит от точности определения возбудителя. Даже при современном оснащении бактериологической службы медицинского учреждения первичное антибактериальное лечение назначается эмпирически с учетом анамнеза, клинической картины, эпидемиологической ситуации. Эмпирический выбор антибактериальных препаратов зависит от особенностей современной этиологической структуры пневмоний. Следует отметить, что для внебольничных пневмоний характерна относительная предсказуемость этиологии и чувствительности возбудителей. Клинический успех лечения ВБП считается золотым стандартом антибиотикотерапии.

Основное количество больных ВБП (80%) при адекватной терапии может лечиться амбулаторно, и только меньшая часть пациентов должна госпитализироваться в стационар. В этом плане значительно повышается роль врача общей практики, поскольку от него зависит как выбор места лечения больного, так и правильность стартовой терапии. От 30 до 50% пациентов, госпитализированных по поводу ВБП, с успехом могут лечиться в домашних условиях. К преимуществам амбулаторного лечения стоит отнести высокую комфортность для пациента и минимизацию риска нозокомиальных инфекций. Для скорейшего выздоровления больных требуется рациональная антибиотикотерапия. Международные и отечественные руководства указывают, что начальный выбор антимикробного препарата производится эмпирически. При выборе АБ для лечения больных ВБП на догоспитальном этапе необходимо учитывать следующие критерии: тяжесть заболевания; индивидуальные особенности пациента (возраст, переносимость АБ, сопутствующую патологию и ее лечение АБ); другие характеристики (место проживания, социальный статус и др.); активность препарата в отношении наиболее частых возбудителей ВБП (*S. pneumoniae*, *M. pneumoniae*, *H. influenzae*); способность создавать терапевтическую концентрацию в тканях и жидкостях органов дыхания; наличие как можно меньшего числа противопоказаний; токсичность; удобство дозирования и хранения; минимальную индукцию резистентности; возможность применения у детей и взрослых.

Этим критериям соответствуют такие группы препаратов, как аминопенициллины, современные макролиды, респираторные фторхинолоны и цефалоспорины II-III поколения, которые и являются приоритетными в лечении больных ВБП.

Согласно приказу МЗ Украины от 19.03.2007 г. № 128 все больные ВБП условно делятся на 4 группы, в отношении которых в зависимости от возраста, тяжести состояния, сопутствующей патологии и других факторов можно предположить наличие того или иного возбудителя. Учитывая известные ограничения традиционной этиологической

диагностики ВБП, а также принимая во внимание тот факт, что примерно в половине случаев возбудитель не определяется, рекомендовано начинать лечение с эмпирической терапии.

Пациенты с нетяжелым течением ВБП без сопутствующей патологии и других модифицирующих факторов не требуют госпитализации, наиболее частыми возбудителями у них являются *S. pneumoniae*, *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *H. influenzae* (как правило, у курильщиков) и респираторные вирусы. У пациентов этой группы адекватного клинического эффекта можно достичь при пероральном приеме антибактериального препарата в виде монотерапии. Препаратами 1-й линии являются амоксициллин или макролид. В отсутствие эффекта предлагается воспользоваться препаратами 2-го ряда (респираторными фторхинолонами III-IV поколения).

С учетом того что основным возбудителем ВБП у всех категорий пациентов (амбулаторных, стационарных и реанимационных) являются *S. pneumoniae* (в 32-80% случаев) и *H. influenzae* (3-10%), стартовая антибактериальная терапия выстраивается таким образом, чтобы бороться с пневмококками и гемофильной палочкой. В согласительных документах, изданных во многих европейских странах (в том числе в Великобритании, России, Украине), препаратами выбора для лечения пациентов с нетяжелыми ВБП без сопутствующих заболеваний и модифицирующих факторов являются β-лактамы (амоксициллин) и макролиды, при этом амоксициллин превосходит макролиды по активности в отношении *S. pneumoniae*, но не активен в отношении атипичных бактерий. Данный недостаток, по мнению большинства специалистов, нивелируется тем обстоятельством, что ВБП, вызванная атипичными микроорганизмами, имеет склонность к спонтанному разрешению, а основная угроза неблагоприятных исходов ассоциируется с пневмококковыми пневмониями. *S. pneumoniae* характеризуется высокой природной чувствительностью к β-лактамам АБ. При использовании препаратов, в спектр активности которых входят только пневмококки и гемофильная палочка, эмпирическая антибиотикотерапия ВБП может быть эффективной примерно в 70-80% случаев.

Основой терапевтического действия антибактериальных препаратов является подавление жизнедеятельности возбудителя инфекционной болезни в результате угнетения более или менее специфичного для микроорганизмов метаболического процесса. Угнетение происходит в результате связывания АБ с мишенью, в качестве которой может выступать либо фермент, либо структурная молекула микроорганизма. Наиболее распространенным механизмом устойчивости микроорганизмов к β-лактамам является их ферментативная инактивация в результате гидролиза одной из связей β-лактаманного кольца ферментами. Бактериальные ферменты, разрушающие β-лактамы АБ, получили название β-лактамазы. Эти ферменты разрушают одну из связей в β-лактаманном ядре природных и полусинтетических пенициллинов, в результате чего АБ теряют сродство со своей мишенью (пенициллинсвязывающими белками — ПСБ) и становятся неактивными. β-Лактамазы встречаются у подавляющего большинства клинически значимых микроорганизмов, важным исключением являются

Продолжение на стр. 52.

Ю.И. Фещенко, академик НАМН Украины, д.м.н., профессор, Л.В. Юдина, к.м.н., Я.А. Дзюблик, к.м.н., Национальный институт фтизиотриии и пульмонологии им. Ф.Г. Яновского НАМН Украины, г. Киев

Незащищенные аминопенициллины — препараты выбора для стартовой терапии больных неосложненной внебольничной пневмонией

Продолжение. Начало на стр. 50.

микроорганизмы рода Streptococcus. Механизм резистентности *S. pneumoniae* к пенициллину и другим β-лактамам обусловлен изменением ПСБ клеточной стенки, так как *S. pneumoniae* не вырабатывает β-лактамаз.

H. influenzae является возбудителем ВБП в 3-10% случаев (особенно у курильщиков). Основным механизмом устойчивости *H. influenzae* также связан с продукцией β-лактамаз, разрушающих некоторые β-лактамы АБ (природные и полусинтетические пенициллины, цефалоспорины I поколения). На сегодня β-лактамазопроизводящие штаммы составляют от 2 до 38% всех штаммов гемофильной палочки. Наиболее актуальна эта проблема для стран Северной Америки, а в нашем регионе, к счастью, распространенность таких штаммов пока невелика и не имеет принципиального значения для клинической практики.

Если принять во внимание, что пневмококки не вырабатывают β-лактамаз, а количество штаммов *H. influenzae* (еще одних значимых этиологических микроорганизмов при ВБП), продуцирующих эти ферменты, незначительно в нашем регионе, то начальную эмпирическую терапию целесообразно начинать с защищенных (клавулановой кислотой или сульбактамом) аминопенициллинов. Именно поэтому как в европейских, так и в отечественных протоколах препаратами выбора при нетяжелых ВБП у пациентов без сопутствующей патологии и модифицирующих факторов являются незащищенные аминопенициллины (амоксциллин).

Следует отметить, что при нетяжелом течении пневмонии вряд ли оправданно стремление некоторых врачей к обязательному назначению парентеральных АБ. Современные антибактериальные препараты характеризуются хорошей биодоступностью при приеме внутрь, а также одинаковой с парентеральными формами клинической эффективности,

поэтому в подавляющем большинстве случаев оправданно лечение таблетированными препаратами.

Однако широко распространенные таблетированные и капсульные формы АБ имеют ряд определенных, неприятных для пациентов особенностей. Во-первых, для таких препаратов характерна вариабельная абсорбция (т. е. всасывание лекарственного средства) в желудочно-кишечном тракте, в связи с чем не более 70% амоксициллина (например, при приеме капсул) «полезно работает» в организме пациента. Оставшиеся в кишечнике 30% амоксициллина повышают риск нарушений функционирования пищеварительного тракта, которые обычно проявляются в форме диареи. Кроме того, у многих пациентов при приеме обычных таблеток и капсул с амоксициллином возникает ощущение дискомфорта при проглатывании, что особенно осложняет лечение детей, которые отказываются принимать такое лекарство. Некоторые пациенты перестают из-за этого принимать препараты регулярно или вовсе прекращают лечение. С этой целью могут быть использованы таблетки амоксициллина Флемоксин Солютаб в инновационной жевательной (диспергируемой) форме. Такая лекарственная форма лучше переносится и более удобна в применении. Растворение в воде в отличие от классических лекарственных форм (капсул, таблеток, покрытых оболочкой) не оказывает отрицательного влияния на свойства препарата. При приеме диспергируемых таблеток Солютаб пациенты смогут получать до 94% «работающего» амоксициллина от принятой дозы, не испытывая никаких проблем с приемом. Диспергируемую таблетку в зависимости от ситуации и личных предпочтений пациента можно проглотить целиком, разделить на части или растворить в воде, что повышает комфортность лечения. Высокий уровень всасывания лекарственного вещества обеспечивает необходимую безопасность для кишечника, где остается менее 7% принятого АБ. Снижение «остаточного» количества

и времени нахождения действующего вещества в желудочно-кишечном тракте уменьшает риск развития антибиотикассоциированной диареи. Создание подобных лекарственных форм является отражением современной концепции фармакотерапии — улучшение качества жизни и повышение комфорта пациента.

Таким образом, современные рекомендации по лечению ВБП позволяют грамотно начать эмпирическую терапию этого заболевания. Если учесть, что основным возбудителем ВБП у всех категорий пациентов в 32-80% случаев являются *S. pneumoniae* и *H. influenzae*, препаратами выбора должны быть АБ, активные в отношении этой микробной флоры, в частности незащищенные аминопенициллины (амоксциллин). Защиты амоксициллина от разрушающего действия β-лактамаз не требуется, поскольку пневмококки имеют другой механизм защиты. Гемофильная палочка является возбудителем внебольничной пневмонии в 3-10% случаев, некоторые ее штаммы продуцируют β-лактамазы, однако распространенность таких штаммов пока невелика и не имеет принципиального значения для клинической практики. Поэтому начинать лечение при нетяжелых ВБП на амбулаторном этапе защищенными аминопенициллинами нецелесообразно. В связи с этим хочется привести высказывание J.D. Williams (бывшего президента Европейской ассоциации химиотерапевтов и большого знатока в этой области), который в свое время сказал: «...совершенных клинических исследований или совершенных рекомендаций (по лечению) не существует... В наш век пенициллинорезистентных пневмококков, *S. pneumoniae* и множества других микроорганизмов, вызывающих пневмонию, у меня есть просьба к нашим медикам: если я попаду с пневмонией в ваши руки, пожалуйста, лечите меня сначала амоксициллином...».

Список литературы находится в редакции.

АНОНС



Уважаемые коллеги!

Приглашаем Вас принять участие в 9-м Глобальном форуме по клиническим исследованиям в кардиологии (CVCT), который состоится в г. Париже 30 ноября — 1 декабря 2012 г.

Организаторами форума выступают профессора Файз Зеннад, Бертам Питт, Анна Эрбо, Кристоф О'Коннер совместно с Европейским обществом кардиологов (Рабочая группа сердечно-сосудистой фармакологии и лекарственной терапии) и Французским обществом кардиологов.

В этом году конгресс состоится в отеле «Пулман Монпарнас». Форум CVCT представляет собой наиболее всеобъемлющий и авторитетный в мире обзор текущих работ по клиническим испытаниям в области сердечно-сосудистых заболеваний.

Участники форума CVCT — эксперты, вовлеченные в клинические испытания лекарственных средств в кардиологии: врачи-кардиологи, научные сотрудники профильных научно-исследовательских учреждений, специалисты в области организации здравоохранения, представители фармацевтических компаний.

Цели форума CVCT

- Ознакомление практикующих врачей и молодых исследователей с научной базой клинических испытаний — от дизайна протокола клинического испытания до интерпретации результатов клинического испытания
- Получение базовых знаний, которые приводят к разработке дизайна основных клинических исследований
- Определение и понимание лучших доказательств, полученных в клинических испытаниях
- Изучение влияния результатов клинических испытаний на обновление руководств
- Определение наиболее важных положений в сердечно-сосудистой медицине
- Поиск новых направлений клинических исследований в кардиологии

Зарегистрировавшись в качестве участника форума, Вы получаете возможность:

- посетить мероприятие и принять участие в пленарных заседаниях;
- участвовать во всех основных секциях, дискуссиях и семинарах;
- представить постерное сообщение.

Организационная поддержка конгресса в Восточной Европе осуществляется компанией East Site Management & Research: тел.: +38 057 702 63 76; факс: +38 057 702 63 77

Анна Терентьева E-mail: aterentyeva@esmar.com.ua,

www.globalcvctforum.com



АНОНС

Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини Державного управління справами

Всеукраїнська науково-практична конференція

Інноваційні технології профілактики та лікування артеріальної гіпертензії в амбулаторно-поліклінічній практиці

29-30 листопада, м. Київ

Програмні питання

- Сучасні медичні технології, або Що нового в діагностиці та лікуванні хворих на артеріальну гіпертензію у 2012 році
- Розробка та впровадження локального протоколу медичної допомоги хворим на артеріальну гіпертензію: методичні та практичні аспекти проблеми
- Стратифікація серцево-судинного ризику — основа диференційованого лікування артеріальної гіпертензії в амбулаторно-поліклінічній практиці
- Організаційно-методологічні та клінічні аспекти надання невідкладної допомоги хворим із гіпертензивними кризами в практиці роботи лікаря невідкладної допомоги, сімейного лікаря, дільничного терапевта
- Артеріальна гіпертензія і гострий коронарний синдром
- Артеріальна гіпертензія і супутня патологія. Артеріальна гіпертензія і гострі порушення мозкового кровообігу. Фібриляція передсердь як одна з причин мозкових тромбоемболій: тактика лікаря первинної ланки
- Клінічна фармакотерапія артеріальної гіпертензії з позицій доказової медицини

Оргкомітет

Голова — Д.Д. Дячук, директор ДНУ «НПЦ ПКМ» ДУС

Тел.: +38 (044) 254-68-10

E-mail: Nauka@clinic-1.gov.ua

Додаткова інформація: www.clinic-1.gov.ua